

⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift
⑯ DE 3615767 A1

⑯ Int. Cl. 4:
C07D 215/56
// A01N 43/42

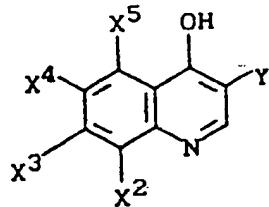
Deutschlandpatentamt

⑯ Anmelder:
Bayer AG, 5090 Leverkusen, DE

⑯ Erfinder:
Schriewer, Michael, Dr.; Grohe, Klaus, Dr., 5068
Odenthal, DE

⑯ Verfahren zur Herstellung von 4-Hydroxy-chinolin-3-carbonsäuren

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 4-Hydroxy-chinolin-3-carbonsäuren der allgemeinen Formel
(I)



in welcher Y, X², X³, X⁴ und X⁵ die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen besitzen. Diese Verbindungen sind wichtige Zwischenprodukte, insbesondere zur Darstellung antibakteriell wirksamer 1-Alkyl-4-chinolon-3-carbonsäuren.

DE 3615767 A1

DE 3615767 A1

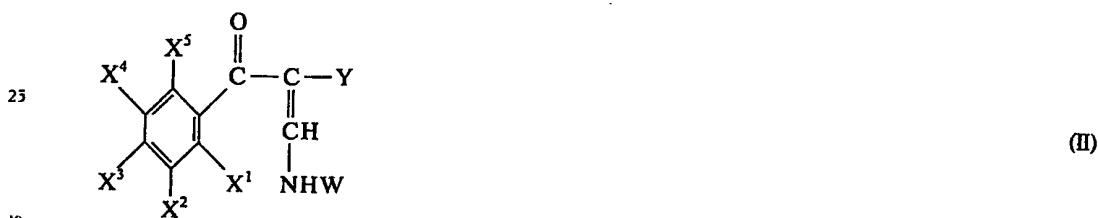
Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I



in welcher

15 Y eine Nitrilgruppe, eine Estergruppe COOR¹ oder ein Säureamid CONR²R³ darstellt, wobei R¹, R² und R³ für Wasserstoff oder C₁—C₄-Alkyl stehen und R³ gegebenenfalls Phenyl sein kann und
X², X³, X⁴ und X⁵ für Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano, Alkyl mit 1—3 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1—3 Kohlenstoffatomen im Alkylrest, Alkylmercapto mit 1—3 Kohlenstoffatomen im Alkylrest, Alkylsulfonyl mit 1—3 Kohlenstoffatomen im Alkylrest, sowie eine gegebenenfalls im Arylrest substituierte Phenylsulfonylgruppe stehen,
dadurch gekennzeichnet, daß man Aminoacrylester der Formel II



30 in der Y, X², X³, X⁴ und X⁵ die oben angegebene Bedeutung haben, und
X¹ Halogen, bevorzugt Fluor und Chlor, eine Nitrogruppe, eine Alkoxy-Alkylmercapto- oder Alkylsulfonylgruppe mit jeweils 1—3 Kohlenstoffatomen sowie eine Arylsulfonylgruppe bedeutet und
W für Wasserstoff und einen Rest —CH₂CH₂Z steht, wobei
35 Z für eine Nitrilgruppe, eine Estergruppe COOR⁴ oder eine Säureamidgruppe CONR⁵R⁶ steht, wobei die Reste R⁴, R⁵, R⁶ Wasserstoff oder C₁—C₄-Alkyl darstellen und R⁶ gegebenenfalls Phenyl sein kann, in einem aprotischen Lösungsmittel in Gegenwart einer Base umsetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Cyclisierungsreaktion (II) → (I) in einem Verdünnungsmittel durchführt.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Cyclisierungsreaktion (II) → (I) bei Temperaturen von 60 bis 300°C, insbesondere 80 bis 180°C durchgeführt.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Säurebinder für die Cyclisierungsreaktion (II) → (I) Kalium-tert.-butanolat, 1,4-Diaza-bicyclo[2,2,2]-octan (DABCO), 1,8-Diaza-bicyclo-[5.4.0]undec-7-en (DBU), Butyl-lithium, Lithiumphenyl, Phenyl-magnesiumbromid, Natriummethylat, Natriummethyllat, Natriumhydroxid, Natrium- oder Kaliumcarbonat einsetzt.

45 5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man für die Cyclisierung (II) → (I) im Falle W = Wasserstoff zwei Äquivalente Basen und im Falle W = CH₂CH₂Z ein Äquivalent einer Base, gegebenenfalls in einem Überschuß von 10 Mol-% an Base, einsetzt.

50 6.4-Hydroxy-3-chinolincarbonsäurederivate der Formel I



in welcher

60 Y eine Nitrilgruppe, eine Estergruppe COOR¹ oder ein Säureamid CONR²R³ darstellt, wobei R¹, R² und R³ für Wasserstoff oder C₁—C₄-Alkyl stehen und R³ gegebenenfalls Phenyl sein kann, X⁵ für Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano, C₁—C₃-Alkyl, C₁—C₃-Alkoxy, C₁—C₃-Alkylmercapto, C₁—C₃-Alkylsulfonyl, sowie eine gegebenenfalls im Arylrest substituierte Phenylsulfonylgruppe steht, X² für Nitro, Cyano, eine Alkyl-, Alkylxy-, Alkylmercapto- oder Alkylsulfonylgruppe mit jeweils 1—3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil sowie eine gegebenenfalls im Arylrest substituierte Phenylsulfonylgruppe steht und

65 X³ und X⁴ für Nitro und Halogen, insbesondere Chlor und Fluor stehen.

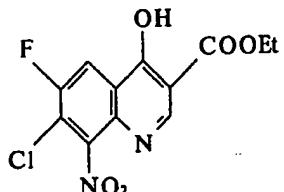
7. Verbindungen gemäß Formel I nach Anspruch 6, in der Y, X², X³, X⁴ und X⁵ die in Anspruch 6 angegebene

Bedeutung haben und X², X³, X⁴ und X⁵ zusätzlich für Amino stehen können.

8. Verbindungen aus der Gruppe bestehend aus

- 2-(2,4-Dichlor-5-fluor-3-nitro-benzoyl)-3-ethoxyacrylsäure-ethylester,
 2-(2,4-Dichlor-5-fluor-3-methyl-benzoyl)-3-ethoxyacrylsäureethylester,
 2-(2,4-Difluor-3-methyl-benzoyl)-3-thoxyacrylsäureethylester,
 2-(2,4-Dichlor-5-fluor-3-nitro-benzoyl)-3-(2-ethoxycarbonyl-ethylamino)-acrylsäureethylester,
 3-(2-ethoxycarbonyl-ethylamino)-2-(2,3,4,5-tetrafluor-benzoyl)-acrylsäureethylester,
 3-Amino-2-(2,4-dichlor-5-fluor-3-nitro-benzoyl)-acrylsäureethylester,
 3-Amino-2-(2,3,4,5-tetrafluor-benzoyl)-acrylsäureethylester,
 8-Amino-7-chlor-6-fluor-4-hydroxy-3-chinolincarbonsäureethylester.

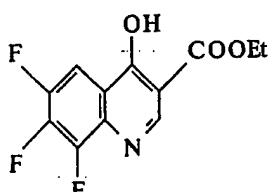
9. Verbindungen aus der Gruppe bestehend aus



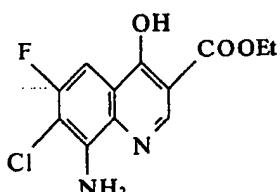
10

15

20



25



30

35

10. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 zur Herstellung von 1-Alkyl-4-chinolon-3-carbonsäuren.

40

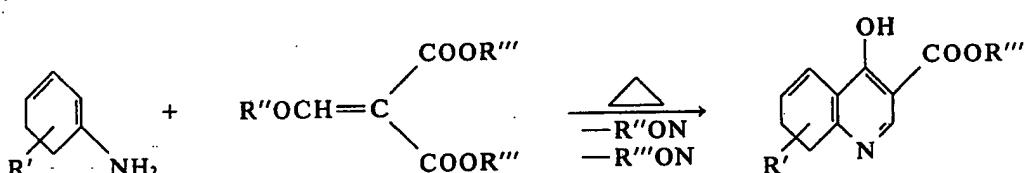
Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von 4-Hydroxy-chinolin-3-carbonsäuren. Diese Verbindungen sind wichtige Zwischenprodukte, insbesondere zur Darstellung antibakteriell wirksamer 1-Alkyl-4-chinolon-3-carbonsäuren.

45

Die Darstellung von 4-Hydroxy-chinolin-3-carbonsäuren ist bekannt (Prog. Drug Research 21 (1977), 9). Sie werden erhalten, wenn man entsprechend substituierte Aniline mit Alkoxymethylenmalonestern umsetzt und das Primärraddukt entweder durch Erhitzen in Polyphosphorsäure oder in Diphenylether cyclisiert.

50



55

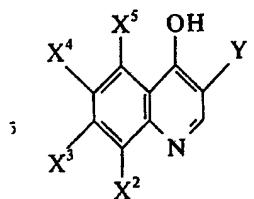
Dieses Verfahren hat jedoch einige wesentliche Nachteile:

60

- 1) Es sind hohe Reaktionstemperaturen erforderlich. Dies ist besonders nachteilig bei thermolabilen Substuenten.
- 2) Je nach Substitution am Anilin ist mit einem Gemisch isomerer Chinoline zu rechnen.
- 3) Mit elektronenziehenden Substuenten bestückt Aniline reagieren schlecht.

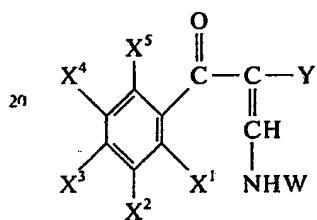
65

Im Gegensatz dazu führt das erfindungsgemäße Verfahren unter milden Bedingungen und in guten Ausbeuten zu isomerenreinen 4-Hydroxy-chinolin-3-carbonsäuren. Demnach können Verbindungen der Form II



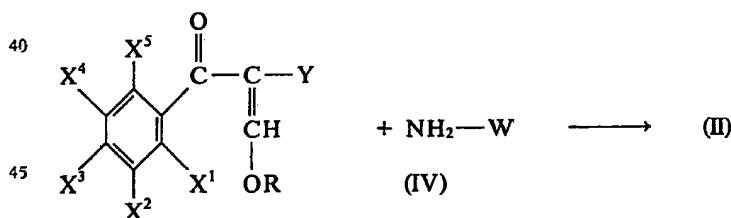
(I)

- in welcher
 10 Y eine Nitrilgruppe, eine Estergruppe COOR¹ oder ein Säureamid CONR²R³ darstellt, wobei R¹, R² und R³ für Wasserstoff oder C₁–C₄-Alkyl stehen und R³ gegebenenfalls Phenyl sein kann und
 X², X³, X⁴ und X⁵ für Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano, Alkyl mit 1–3 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1–3 Kohlenstoffatomen im Alkylrest, Alkylmercapto mit 1–3 Kohlenstoffatomen im Alkylrest, Alkylsulfonyl mit 1–3 Kohlenstoffatomen im Alkylrest, sowie eine gegebenenfalls im Arylrest substituierte Phenylsulfonylgruppe
 15 stehen, erhalten werden, wenn man Aminoacrylester der Formel II



(II)

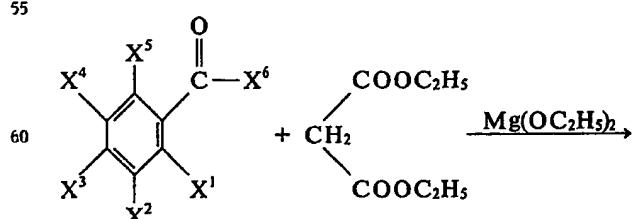
- in der Y, X², X³, X⁴ und X⁵ die oben angegebene Bedeutung haben, und
 X¹ Halogen, bevorzugt Fluor und Chlor, eine Nitrogruppe, eine Alkoxy-Alkylmercapto- oder Alkylsulfonylgruppe mit jeweils 1–3 Kohlenstoffatomen sowie eine Arylsulfonylgruppe bedeutet und
 W für Wasserstoff und einen Rest $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Z}$ steht, wobei
 Z für eine Nitrilgruppe, eine Estergruppe COOR⁴ oder eine Säureamidgruppe CONR⁵R⁶ steht, wobei die Reste R⁴, R⁵, R⁶ Wasserstoff oder C₁–C₄-Alkyl darstellen und R⁶ gegebenenfalls Phenyl sein kann,
 in einem aprotischen Lösungsmittel in Gegenwart einer Base umgesetzt.
 Dabei ist es als überraschend zu bezeichnen, daß im Falle W = $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Z}$ die Cyclisierung von II und die Abspaltung der Hilfsgruppe $\text{CH}_2=\text{CHZ}$ unter Bildung von I in einer sogenannten Eintopfreaktion ablaufen.
 Die als Ausgangsstoffe für das erfindungsgemäße Verfahren benötigten Enamine II können durch Umsetzung der Enolether der Formel III



(III)

- 50 in der X¹—X⁵ und Y die angegebene Bedeutung mit Aminen der Formel IV, in der W die oben angegebene Bedeutung hat erhalten werden.

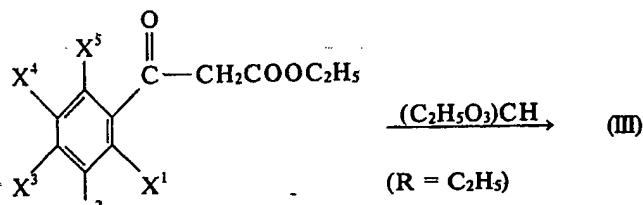
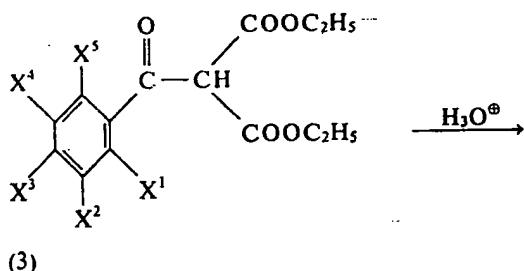
Die Enoether III sind bekannt oder können gemäß folgendem allgemeinen Reaktionsschema hergestellt werden:



65 (1)

(2)

$$X^6 = Cl, Br, F$$



Danach wird Malonsäurediethylester (2) in Gegenwart von Magnesiummethyliat mit dem entsprechenden Benzoylhalogenid (1) zum Acylmanolester (3) acyliert (Organicum, 3. Aufl. 1964, S. 438).

Durch partielle Verseifung und Decarboxylierung von (3) in wäßrigem Medium mit katalytischen Mengen Schwefelsäure oder 4-Toluolsulfinsäure erhält man in guter Ausbeute den Benzoylessigsäureethylester (4), der mit Orthoameisensäure-triethylester/Acetanhydrid in den 2-Benzoyl-3-ethoxy-acrylsäureethylester (III) übergeht. Die Umsetzung von (III) mit den Aminen (IV) in einem Lösungsmittel wie z. B. Methylenchlorid, einem Alkohol, Chloroform, Cyclohexan oder Toluol führt in leicht exothermer Reaktion zu den gewünschten Zwischenprodukten (II).

Die Cyclisierungsreaktionen (II) → (I) werden in einem Temperaturbereich von etwa 60–300°C, bevorzugt 80–180°C durchgeführt.

Als Verdünnungsmittel können Dioxan, Dimethylsulfoxid, N-Methylpyrrolidon, Sulfolan, Hexamethylphosphorsäuretrisamid und bevorzugt N,N-Dimethylformamid verwendet werden.

Die Cyclokondensationen können bei Normaldruck, aber auch bei erhöhtem Druck durchgeführt werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Drucken zwischen etwa 1 und etwa 100 bar, vorzugsweise 1 und 10 bar.

Als Säurebinder kommen für die Cyclisierungsreaktionen (II) → (I) Kalium-tert.-butanolat, 1,4-Diaza-bicyclo-[2.2.2]-octan (DABCO), 1,8-Diaza-bicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), Butyl-lithium, Lithium-phenyl, Phenyl-magnesiumbromid, Natriummethylat, Natriumethylat, Natriumhydrid, Natrium- oder Kaliumcarbonat in Betracht. Besonders bevorzugt werden Kalium- oder Natriumfluorid, wenn Fluorwasserstoff abgespalten werden muß.

Für die Cyclisierung (II) → (I) werden im Fall W = Wasserstoff zwei äquivalente Basen, im Fall W = CH₂CHZ ein Äquivalent einer Base benötigt. Es kann vorteilhaft sein, jeweils einen Überschuß von 10 Mol-% Base einzusetzen.

Die als Ausgangsstoffe für diesen Syntheseweg verwendeten Benzoylhalogenide (1) sind bekannt. Als Beispiele seien genannt: 2,3,4,5-Tetrafluorbenzoylchlorid, Pentafluorbenzoylchlorid, 2,4-Dichlor-5-fluorbenzoylchlorid, 2,4-Dichlorbenzoylchlorid, 2-Chlor-5-fluorbenzoylchlorid, 2-Chlor-5-fluorbenzoylchlorid, 2-Chlor-4-methylbenzoylchlorid, 2,4,5-Trifluorbenzoylfluorid, 2,5-Dichlorbenzoylfluorid, 2,3,4,5-Tetrachlorbenzoylchlorid, 4-Nitro-2-Chlor-benzoylchlorid.

Die als Ausgangsstoffe für diesen Syntheseweg verwendeten Amine der Formel IV sind bekannt. Als Beispiele seien genannt:

Ammoniak, 3-Aminopropionsäurenitril, 3-Aminopropionsäureethylester, 3-Aminopropionsäuredimethylamid, 3-Aminopropionsäureanilid.

Weiterer Gegenstand der Erfindung sind 4-Hydroxy-3-chinolincarbonsäurederivate der Formel I



in welcher

Y und X⁵ die oben angegebene Bedeutung haben und X² für Nitro, Cyano, eine Alkyl-, Alkoxy-, Alkylmercapto- oder Alkylsulfonylgruppe mit jeweils 1–3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil sowie eine gegebenenfalls im Arylrest substituierte Phenylsulfonylgruppe steht und

X³ und X⁴ für Nitro und Halogen, insbesondere Chlor und Fluor stehen.

Ebenfalls zum Gegenstand der Erfindung gehören Verbindungen der Formel I, in denen

Y, X^2, X^3, X^4 und X^5 die oben angegebene Bedeutung haben und X^2, X^3, X^4 und X^5 zusätzlich für Amino stehen können.

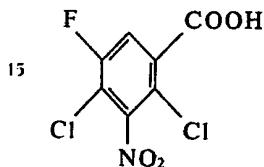
Diese Verbindungen können durch literaturbekannte Reduktionsmethoden aus den entsprechenden Nitro-Derivaten erhalten werden.

- 5 Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung:

Beispiel 1

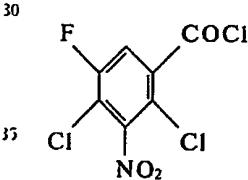
2-(2,4-Dichlor-5-fluor-3-nitro-benzoyl)-3-ethoxyacrylsäure-ethylester

10 a) 2,4-Dichlor-5-fluor-3-nitro-benzoësäure



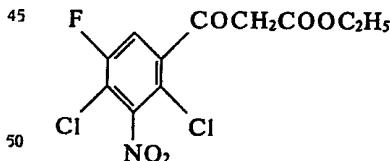
20 Unter Eiskühlung und Rühren werden 34 ml konz. Schwefelsäure tropfenweise mit 40 ml konz. Salpetersäure versetzt. In dieses Nitriergemisch trägt man portionsweise 20,9 g 2,4-Dichlor-5-fluorbenzoësäure ein, wobei die Temperatur auf 45–50°C steigt. Dann wird noch 3 Stunden auf 90–100°C erhitzt, das auf Raumtemperatur abgekühlte Gemisch auf 350 ml Eiswasser gegossen, der Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Das feuchte Rohprodukt wurde in 30 ml Methanol heiß gelöst und die Lösung mit 150 ml H₂O versetzt. Der Niederschlag wird kalt abgesaugt, mit CH₃OH/H₂O gewaschen und im Vakuum bei 80°C getrocknet. Es werden 21,2 g rohe 2,4-Dichlor-5-fluor-3-nitro-benzoësäure erhalten. Sie ist genügend rein für die weiteren Umsetzungen. Eine Probe aus Toluol/Petrolether umkristallisiert liefert Kristalle vom Schmelzpunkt 192°C.

30 b) 2,4-Dichlor-5-fluor-3-nitro-benzoylchlorid



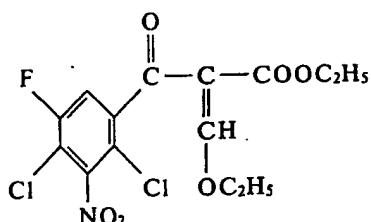
40 106,6 g 2,4-Dichlor-5-fluor-3-nitro-benzoësäure werden mit 250 ml Thionylchlorid 2 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Das überschüssige Thionylchlorid wird dann bei Normaldruck abdestilliert und der Rückstand im Feinvakuum fraktioniert. Bei 110–115°C/0,08–0,09 mbar gehen 104,7 g 2,4-Dichlor-5-fluor-3-nitro-benzoylchlorid über. Beim Stehen bilden sich Kristalle vom Schmelzpunkt 35–37°C.

45 c) (2,4-Dichlor-5-fluor-3-nitro-benzoyl)-essigsäure-ethylester



55 10,1 g Magnesiumspäne werden in 21 ml Ethanol mit 2,1 g Tetrachlormethan versetzt und nach Beginn der Wasserstoff-Entwicklung ein Gemisch aus 66,6 g Malonsäurediethylester, 40 ml Ethanol und 150 ml Toluol bei 50–60°C tropfenweise zugefügt. Man röhrt 1 Stunde bei dieser Temperatur nach, kühl auf –5 – –10°C und tropft langsam eine Lösung von 109,2 g 2,4-Dichlor-5-fluor-3-nitro-benzoylchlorid in 50 ml Toluol zu. Danach wird 1 Stunde bei 0°C gerührt, über Nacht auf Raumtemperatur gebracht und noch 2 Stunden auf 40–50°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird unter Eiskühlung mit einem Gemisch aus 160 ml Wasser und 10,4 ml konz. Schwefelsäure versetzt und die organische Phase abgetrennt. Die wäßrige Phase wird mit Toluol extrahiert und der vereinigte organische Extrakt mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Man erhält 144,5 g (2,4-Dichlor-5-fluor-3-nitro-benzoyl)malonsäurediethylester als Rohprodukt. Dieses wird nach Zugabe von 200 ml Wasser und 0,6 g 4-Toluolsulfonsäure 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt, die Mischung mit Methyl nchl rid extrahiert, der Extrakt mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Es werden 118 g substituierter Benzoylessigester als Rohprodukt erhalten. Er besitzt eine für die weiteren Umsetzungen genügende Reinheit.

d) 2-(2,4-Dichlor-5-fluor-3-nitro-benzoyl)-3-ethoxyacrylsäureethylester



244,8 g (2,4-Dichlor-5-fluor-3-nitro-benzoyl)-essigsäureethylester werden mit 166 g Orthoameisensäuretriethylster und 185 g Essigsäureanhydrid 3 Stunden auf 150–160°C erhitzt. Man engt dann im Vakuum ein und erhält 270 g Benzoyl-ethoxy-acrylsäure-ethylester als ölichen Rückstand.

Beispiel 2

2-(2,4-Dichlor-5-fluor-3-methylbenzoyl)-3-ethoxyacrylsäureethylester

a) 2,4-Dichlor-3-methyl-5-nitrobenzoësäure

30 g 2,4-Dichlor-3-methylbenzoësäure werden in 83 ml konz. H₂SO₄ vorgelegt. Unter Eiskühlung werden 16,7 g KNO₃ portionsweise zugegeben. Man erwärmt anschließend noch 2 Stunden auf 50°C und gießt dann auf Eis. Die Nitroverbindung wird isoliert und aus Toluol umkristallisiert. Fp. 152–4°C, Ausbeute: 24 g.

b) 5-Amino-2,4-dichlor-3-methylbenzoësäure

55 g 2,4-Dichlor-3-methyl-5-nitrobenzoësäure und 141,6 g Na₂S₂O₄ werden in einem Gemisch aus 440 ml Glykolmonomethylether und 440 ml Wasser 3 Stunden gekocht. Zu der noch warmen Lösung gibt man 620 ml 1/2 konz. HCl und kocht dann noch einmal auf. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur gießt man in 1,5 l Wasser und stellt mit Soda auf pH 5 ein. Es werden 24,6 g Aminobenzoësäure erhalten. Fp. 202–3°C.

c) 5-Amino-2,4-dichlor-3-methylbenzoësäure-methylester

24 g 5-Amino-2,4-dichlor-3-methylbenzoësäure werden in 100 ml Methanol vorgelegt. Man leitet 20 Minuten HCl-Gas ein und kocht anschließend 5 Stunden am Rückfluß. Danach gießt man in Wasser und stellt mit Soda alkalisch. Es werden 24 g Ester vom Fp. 86–88°C erhalten.

d) 2,4-Dichlor-5-fluor-3-methylbenzoësäure

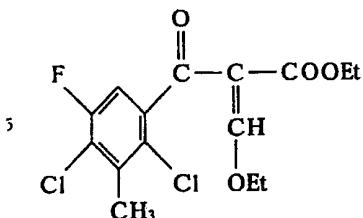
24 g 5-Amino-2,4-dichlor-3-methylbenzoësäuremethylester werden in wäßriger Lösung mit NaNO₂/HCl diazotiert. Zu der Diazoniumsalzlösung gibt man bei 0°C 26 ml 30%ige wäßrige HBF₄-Lösung. Das Reaktionsgemisch wird 30 Minuten bei 0°C gehalten. Danach isoliert man das Tetrafluoroborat und trocknet es über P₂O₅. Ausbeute 23,5 g.

68 g dieses Tetrafluorborates werden in o-Dichlorbenzol thermisch zersetzt. Nach Aufarbeitung werden 15 g 2,4-Dichlor-5-fluor-3-methylbenzoësäuremethylester vom Siedepunkt 139–40°C (16 mbar) erhalten.

12,8 g dieses Esters werden mit 4 g NaOH in 100 ml Ethanol/Wasser 1/1 2 Stunden gekocht. Nach Abkühlen wird mit HCl angesäuert und abgenutscht. Es werden 12 g der Titelverbindung erhalten. Schmelzpunkt 167–69°C.

e) (2,4-Dichlor-5-fluor-3-methyl-benzoyl)-essigsäureethylester

Zu 1,4 g Magnesiumspänen werden 3 ml Ethanol und 0,5 ml Tetrachlorkohlenstoff gegeben. Nach Anspringen der Reaktion gibt man bei 50°C eine Mischung von 8,7 g Malonsäurediethylester, 6 ml Ethanol und 23 ml Toluol zu. Man erwärmt 1 Stunde auf 50–60°C und kühlte dann auf –5–10°C ab. Bei dieser Temperatur wird eine Lösung von 13,3 g 2,4-Dichlor-5-fluor-3-methylbenzoësäurechlorid (aus 2,4-Dichlor-5-fluor-3-methylbenzoësäure und Thionylchlorid) in 6 ml Toluol zugetropft. Danach läßt man auf Raumtemperatur kommen. Nach Stehen über Nacht wird ein Gemisch aus 24 ml Wasser und 4 ml H₂SO₄ zugegeben. Man trennt die Phasen, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet und engt ein. Zum ölichen Rückstand fügt man 20 ml Wasser und 0,1 g p-Toluolsulfinsäure. Man kocht 4,5 Stunden am Rückfluß, trennt anschließend die Phasen, trocknet die organische Phase und engt sie im Vakuum ein. Es bleiben 14,1 g der Titelverbindung als rohes Öl zurück.



f) 2-(2,4-Dichlor-5-fluor-3-methyl-bezoyl)-3-ethoxyacrylsäureethylester

14,1 g Verbindungen aus 10,7 g Orthoameisensäureethylester und 12,3 g Essigsäureanhydrid werden 2 Stunden gekocht. Danach wird zunächst im Wasserstrahlvakuum und dann im Hochvakuum bis 130°C Badtemperatur abdestilliert.

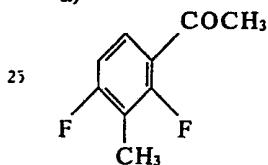
15 Es bleiben 14 g der Titelverbindung zurück (Öl).

Beispiel 3

2-(2,4-Difluor-3-methyl-benzoyl)-3-ethoxyacrylsäureethylester

20

a)



30 2,4-Difluor-3-methyl-acetophenon

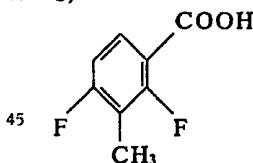
In eine Suspension von 48 g AlCl₃ in 120 ml 1,2-Dichlorethan werden und Kühlung zunächst 24,6 g Acetylchlorid und anschließend 38,5 g 2,5-Difluortoluol getropft. Danach wird 2,5 Stunden bei 50°C gerührt. Anschließend gibt man das Reaktionsgemisch auf Eis, trennt die Phasen und extrahiert die wäßrige Phase mit 1,2-Dichlorethan.

35 Die vereinigten org. Phasen werden mit NaOH und Wasser gewaschen, über K₂CO₃ getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird unter verminderter Druck destilliert.

Sdp.: 90–93°C (10 Torr)

Ausbeute: 42,9 g

40 b)



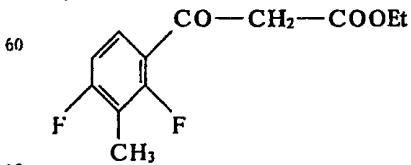
2,4-Difluor-3-methyl-benzoësäure

50

In eine unter Eiskühlung aus 72 g NaOH, 86,4 g Brom und 360 ml Wasser bereitete Bromlauge wird bei 10°C eine Lösung aus 30 g 2,4-Difluor-3-methylacetophenon in 270 ml Dioxan getropft. Man lässt auf Raumtemperatur kommen, fügt noch 80 ml Wasser zu und trennt die Phasen. Die wäßrige Phase wird mit einer Lösung von 18 g Na₂S₂O₄ in 270 ml Wasser versetzt. Danach wird mit HCl sauer gestellt, wobei die Säure ausfällt.

55 Ausbeute 24,9 g 2,4-Difluor-3-methylbenzoësäure
Schmelzpunkt 180–81°C.

c)

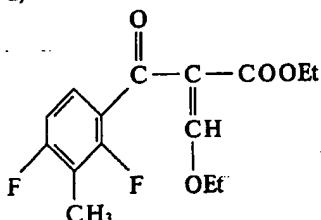


(2,4-Difluor-3-methyl-benzoyl)-essigsäureethylester

Zu 3,6 g Magnesiumspänen werden 8 ml Ethanol und 1 ml Tetrachlorkohlenstoff gegeben. Nach Anspringen der Reaktion gibt man bei 50°C ein Mischung von 22,2 g Malonsäureethylester, 15 ml Ethan 1 und 60 ml Toluol zu. Man erwärmt 1 Stunde auf 50–60°C und kühlt dann auf –5 – –10°C ab. Bei dieser Temperatur wird eine Lösung von 25,7 g 2,4-Dichlor-3-methyl-benzoesäurechlorid (aus 2,4-Difluor-3-methylbenzoesäure und Thionylchlorid) in 15 ml Toluol zugetropft. Danach lässt man auf Raumtemperatur kommen. Nach Stehen über Nacht wird ein Gemisch v n 60 ml Wasser und 10 ml H₂SO₄ zugetropft. Man trennt die Phasen, wäscht die org. Phase mit Wasser, trocknet und engt ein. Zum ölichen Rückstand fügt man 50 ml Wasser und 0,2 g p-Toluolsulfonsäure. Man kocht 4,5 Stunden am Rückfluß, trennt anschließend die Phasen, trocknet die org. Phase und engt sie im Vakuum ein.

Es bleiben 33,9 g der Titelverbindung als rohe Öl zurück.

d)

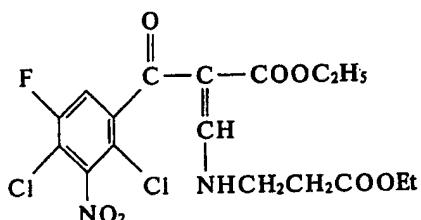


2-(2,4-Difluor-3-methyl-benzoyl)-3-ethoxyacrylsäureethylester

33,9 g roher (2,4-Difluor-3-methyl-benzoyl)-essigsäureethylester, 32 g Orthoameisensäureethylester und 36 g Essigsäureanhydrid werden 2 Stunden auf 150°C erhitzt. Danach wird zunächst im Wasserstrahlvakuum und dann im Hochvakuum bei 130°C Badtemperatur abdestilliert.

Es bleiben 30,7 g der Titelverbindung zurück (Öl).

Beispiel 4



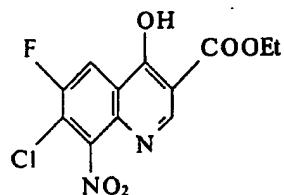
2-(2,4-Dichlor-5-fluor-3-nitro-benzoyl)-3-(2-ethoxycarbonylethylamino)-acrylsäureethylester

38 g Ethoxyacrylester aus Beispiel 1 werden in 150 ml Methylenchlorid vorgelegt. Dazu gibt man eine wäßrige Lösung von 15,4 g 3-Aminopropionsäureethylester-hydrochlorid. Zu dem Zweiphasensystem wird unter gutem Rühren eine Lösung von 8,4 g NaHCO₃ in Wasser getropft. Nach Ende des Zutropfens wird noch 2 Stunden gerührt, und anschließend werden die Phasen getrennt.

Die org. Phase wird mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt. Der feste Rückstand wird in Diethylether aufgeschlämmt und anschließend isoliert.

Ausbeute: 38 g, Schmelzpunkt 107–8°C.

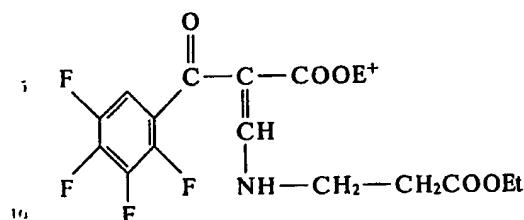
Beispiel 5



7-Chlor-6-fluor-4-hydroxy-8-nitro-3-chinolincarbonsäureethylester

52 g Produkt aus Beispiel 4 und 18,5 g K₂CO₃ werden in 160 ml DMF 4 Stunden auf 140°C erhitzt. Anschließend gibt man auf Eis, säuert an und isoliert den ausgefallenen Feststoff. Er wird getrocknet und aus Glykolmethyletheracetat umkristallisiert. Ausbeute: 35,8 g, Schmelzpunkt: 226–8° (Z).

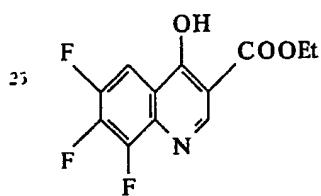
Beispiel 6



3-(2-Ethoxycarbonyl-ethylamino)-2-(2,3,4,5-tetrafluor-benzoyl)acrylsäureethylester

15 6,4 g 3-Ethoxy-2-(2,3,4,5-tetrafluor-benzoyl)-acrylsäureethylester werden in 30 ml Methylenchlorid vorgelegt.
 Dazu wird eine Lösung in 3,1 g 3-Amino-propionsäureethylesterhydrochlorid in 12 ml Wasser gegeben. Zu dem Zweiphasengemisch wird unter starkem Rühren eine Lösung von 1,7 g NaHCO₃ in 20 ml Wasser getropft. Nach beendetem Zutropfen wird noch 3 Stunden gerührt. Danach trennt man die Phasen, wäscht die org. Phase mit Wasser und trocknet sie über Na₂SO₄. Nach Einengen bleiben 7,8 g der Titelverbindung zurück.
 Schmelzpunkt: 96–97°C.

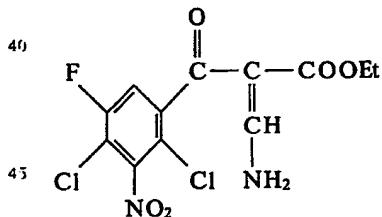
Beispiel 7



6,7,8-Trifluor-4-hydroxy-3-chinolincarbonsäureethylester

30 7,7 g Verbindung aus Beispiel 6 und 2,9 g K₂CO₃ werden in 36 ml DMF 4 Stunden auf 140–5° erhitzt.
 Anschließend gießt man auf Eis, säuert an, trennt den ausgefallenen Feststoff ab und trocknet ihn.
 Ausbeute: 4,5 g, Schmelzpunkt: 279–82°C.

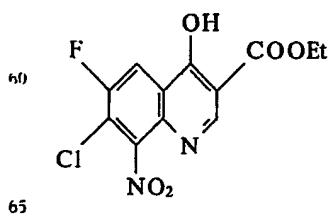
Beispiel 8



3-Amino-2-(2,4-dichlor-5-fluor-3-nitro-benzoyl)-acrylsäure-ethylester

45 50 38 g Produkt aus Beispiel 1 werden in 40 ml Ethanol vorgelegt. Unter Eiskühlung tropft man ein Gemisch aus 8 ml konz. NH₃-Lösung in 25 ml Ethanol zu. Man röhrt 2 Stunden bei Raumtemperatur und trennt dann die Phasen. Die org. Phase wird mit Wasser gewaschen und getrocknet. Beim Einengen bleiben 38,3 g Titelverbindung zurück.
 Schmelzpunkt: 113–114°C.

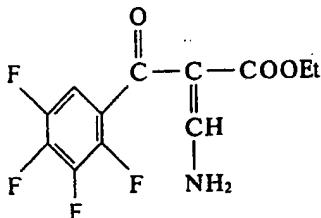
Beispiel 9



7-Chlor-6-fluor-4-hydroxy-8-nitro-3-chinolincarbonsäureethylester

7,0 g Produkt aus Beispiel 8 werden in 100 ml Dioxan vorgelegt. Dazu gibt man portionsweise 4,7 g Kalium-tert.-butylat. Man röhrt 24 Stunden bei Raumtemperatur, gießt auf Eis und stellt neutral. Der ausgefallene Feststoff wird abgetrennt und getrocknet.
Ausbeute: 5,3 g, Schmelzpunkt: 224–7° (Z)

Beispiel 10

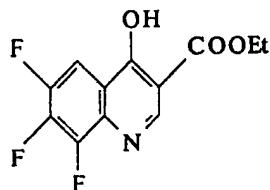


3-Amino-2-(2,3,4,5-tetrafluor-benzoyl)-acrylsäureethylester

12,8 g 3-Ethoxy-2-(2,3,4,5-tetrafluor-benzoyl)-acrylsäureethylester werden in 16 ml EtOH vorgelegt. Unter Eiskühlung tropft man ein Gemisch aus 3,3 ml konz. wässriger NH₃-Lösung und 10 ml EtOH zu. Anschließend wird 2 Stunden gerührt. Danach versetzt man mit Eiswasser und saugt den ausgefallenen Feststoff ab.

Ausbeute: 8,7 g, Schmelzpunkt: 118–119°C.

Beispiel 11

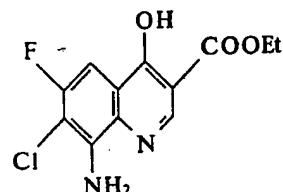


6,7,8-Trifluor-4-hydroxy-3-chinolin-carbonsäureethylester

5,8 g Produkt aus Beispiel 10 werden in 25 ml Dioxan vorgelegt. Bei Raumtemperatur werden 4,8 g Kalium-tert.-butylat portionsweise zudosiert.

Dabei erwärmt sich das Reaktionsgemisch. Man läßt 24 Stunden röhren, gießt dann auf Eis und stellt sauer. Der Feststoff wird isoliert, getrocknet und aus Glykolmonomethylether/Ethanol umkristallisiert.
Ausbeute: 3,1 g, Schmelzpunkt 278°C.

Beispiel 12



8-Amino-7-chlor-6-fluor-4-hydroxy-3-chinolin-carbonsäureethylester

9,4 g Produkt aus Beispiel 5 und 19,2 g Eisenspäne werden in 190 ml Essigsäure 1 Stunde auf 80°C erwärmt. Darauf wird kurz auf 110°C erhitzt und heiß filtriert. Danach gibt man zum Filtrat Eiswasser und isoliert den ausgefallenen Feststoff. Nach Trocknen bei 110°C wird aus Glykolmonomethylether umkristallisiert.
Ausbeute: 7,8 g, Schmelzpunkt: 268–70°C.

- Leerseite -